



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MAYO KAYANN GUERRA SILVA TAVARES

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA
IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE**

Aracaju/SE

2017

MAYO KAYANN GUERRA SILVA TAVARES

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA
IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Orientadora: Prof^a. PhD. Rosana Cipolotti

Aracaju/SE

2017

Mayo Kayann Guerra Silva Tavares

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA:
PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO E
TRATAMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Autor: Mayo Kayann Guerra Silva Tavares

Orientadora: Prof^a. PhD. Rosana Cipolotti

Mayo Kayann Guerra Silva Tavares

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA
IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Aprovada em: ____/____/____

Banca examinadora:

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

LISTA DE ABREVIACÕES

LLA – Leucemia Linfóide Aguda

GC - Glucocorticóides

PIO – Pressão Intraocular

HO – Hipertensão Ocular

POAG – Glaucoma Crônico de Ângulo Aberto

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

AR - Alto Risco

BR –Baixo Risco

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
REVISÃO DE LITERATURA	8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....	20
ARTIGO CIENTÍFICO	28
Resumo.....	29
Abstract	30
Introdução	32
Método	32
Resultados	34
Discussão	36
Conclusão.....	39
Referências.....	40

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais comum diagnosticado em crianças entre zero e 14 anos e corresponde a 78% das leucemias nessa faixa etária. A incidência de LLA na infância varia substancialmente de acordo com as regiões geográficas, o que em grande parte se deve a variações genéticas. Seu pico ocorre entre o segundo e o quinto anos de vida (nos países industrializados), com média de idade de 6,5 anos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7: 1) e em indivíduos de cor branca (YEOH *et al*, 2013; YASMEEN & ASHRAF, 2009; YOUNG *et al*, 1986).

Apesar do sucesso do tratamento quimioterápico para LLA vários estudos apontam para alterações tardias em diversos órgãos e sistemas, bem como nos domínios emocionais e cognitivos (BERBIS *et al*, 2014; HONG *et al*, 2014; MERTENS *et al*, 2014; WHELAN *et al*, 2010).

Lesões oculares e orbitais são a terceira manifestação extra medular mais comum nas leucemias agudas, depois das lesões meníngeas e testiculares. Estimativas da ocorrência de manifestações oftalmológicas nas leucemias variam de 9 a 90% (CHARIF *et al*, 2002; KINCAID *et al*, 1983; REDDY *et al*, 1998; PRAKASH *et al*, 2016).

Manifestações oculares podem resultar de infiltração direta de células leucêmicas ou decorrerem de causas indiretas, incluídas aí as anormalidades hematológicas. Envolvimento de quase todas as partes do olho já foi relatado, podendo até ser esse o primeiro sinal de recaída. As alterações secundárias podem ser: manifestações retinianas, hemorragia vítrea, infecções, oclusões vasculares e hipertensão ocular (TALCOTT *et al*, 2016).

Uma das complicações oculares possíveis é a indução de hipertensão ocular e consequente glaucoma iatrogênico pelo uso de glucocorticoides (GC), patologia denominada glaucoma cortisônico. Além disso, o aumento da pressão intraocular (PIO) pode decorrer da própria infiltração da leucemia na malha trabecular (RAZEGHINEJAD & KATZ, 2012; MENDONCA *et al*, 2014).

O conhecimento sobre as manifestações oculares nas neoplasias de linhagem linfoide é importante para seu pronto diagnóstico e tratamento, além das evidências do envolvimento ocular associar-se a pior prognóstico (KINCAID *et al*, 1983; CURTO *et al*, 1989; OHKOSHI & TSIARAS, 1992; REDDY *et al*, 1998).

A necessidade de identificação precoce de alterações oftalmológicas associadas a LLA podem justificar a criação de um protocolo de avaliação oftalmológica, já que se trata de doença oncológica com grande potencial de cura, acometendo indivíduos jovens com alta

expectativa de vida.

REVISÃO DE LITERATURA

Os cânceres mais comuns nas crianças entre zero e 14 anos são LLA (26%), tumores do Sistema Nervoso Central (21%), neuroblastoma (7%) e linfoma não Hodgkin (6%). A frequência de LLA corresponde a 78% das leucemias nessa faixa etária. (YEOH *et al*, 2013; YASMEEN & ASHRAF, 2009; YOUNG *et al*, 1986; WARD *et al*, 2014)

A incidência de LLA na infância varia substancialmente de acordo com as regiões geográficas, raça, etnia, e em parte, devido a variações genéticas. Seu pico ocorre entre o segundo e o quinto anos de vida (nos países industrializados), com idade média de 6,5 anos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7: 1) e em indivíduos de cor branca. (YEOH *et al*, 2013; YASMEEN & ASHRAF, 2009; YOUNG *et al*, 1986). Em crianças, a mortalidade é mais baixa no sexo feminino, enquanto os índices de sobrevida são similares. Já nos adolescentes, a incidência é igual em ambos os sexos, enquanto a mortalidade é menor e a sobrevida maior para o sexo feminino (WARD *et al*, 2014). Estatística oferecida pela Sociedade Americana de Câncer mostra que, em 2016, 6590 novos casos foram diagnosticados com 1400 mortes secundárias a LLA (TERWILLIGER *et al*, 2017). História familiar está presente em 5% dos casos. Os fatores ambientais podem ter influência, pois há uma maior incidência em países de baixa renda e isso tem sido atribuído a exposição precoce às infecções (YEOH *et al*, 2013; YASMEEN e ASHRAF, 2009; YOUNG *et al*, 1986).

Por se tratarem de neoplasias malignas das células precursoras de linfócitos, caracterizadas pela aberração na proliferação e diferenciação dos precursores linfoides, as LLAs acarretam falência do sistema imunológico e decréscimo na hematopoese normal, resultando em anemia, trombocitopenia e neutropenia. Na LLA é comum ao exame a presença de anemia (86%), linfadenopatia (50%), hepatomegalia (67%) e esplenomegalia (58%). Nos exames laboratoriais, inicialmente há leucocitose (>50.000) observada em 20% dos pacientes, evoluindo para queda na quantidade de leucócitos (<10.000) em 50% dos casos, hemoglobina <7g/dl em 54%, contagem de plaquetas < 100.000 no momento do diagnóstico em 75% dos casos, com evolução para plaquetopenia (<20.000) em 33%, e comprometimento do Sistema Nervoso Central em 5% (YASMEEN & ASHRAF, 2009).

Vários estudos mostram o aumento da sobrevida nos pacientes pediátricos com câncer, chegando atualmente a taxas de 80 a 85% (BERBIS *et al*, 2014; WHELAN *et al*, 2010). A sobrevida dos pacientes pediátricos com LLA acompanhou essa tendência de diminuição da

mortalidade nos últimos anos (MERTENS *et al*, 2014; REBHOLZ *et al*, 2011; YOUNG *et al*, 1986). A taxa de sobrevivência pode variar na LLA de 75,1% a valores próximos 100% (FUJITA *et al*, 2011).

Apesar do sucesso do tratamento quimioterápico, vários estudos apontam para alterações tardias em diversos órgãos e sistemas (BERBIS *et al*, 2014; HONG *et al*, 2014; MERTENS *et al*, 2014; WHELAN *et al*, 2010). Foi observado também que mesmo os pacientes assintomáticos apresentam alterações laboratoriais compatíveis com inflamação crônica, o que levaria a envelhecimento celular precoce (ARIFFIN *et al*, 2017).

Envolvimento ocular pode ser classificado em duas principais categorias (SHARMA *et al*, 2004): primária ou infiltração leucêmica direta, e secundária ou envolvimento indireto. A infiltração leucêmica direta pode ser observada em três diferentes padrões: (a) infiltração uveal, infiltração orbital, e sinais neuro-oftalmológicos de infiltração nervosa (CHAUDHURI *et al*, 2013), (b) paralisia de nervos cranianos e (c) papiledema (ACKERMAN *et al*, 2013). As alterações secundárias são manifestações retinianas, hemorragia vítrea, infecções e oclusões vasculares devido a anormalidades hematológicas da leucemia como anemia, trombocitopenia, hiperviscosidade e imunodepressão.

O envolvimento do nervo óptico pode ser manifestação precoce de recaída da LLA, antes mesmo de recaída hematológica. Estudo anterior relatou um caso de recaída cuja manifestação inicial foi edema de disco óptico e oclusão de artéria e veia central (MÉNDEZ & GIL, 2013).

Infiltração orbital na leucemia pode apresentar-se como exoftalmia, edema palpebral e dor (COLOMBINI *et al*, 1995). Alterações oculares menos comuns incluem necrose do segmento anterior, dacriocistite e infiltração da pele (CULLIS *et al*, 1979). Algumas condições oftalmológicas podem ser consideradas manifestações clínicas de recaída da LLA e podem vir isoladas ou associadas a manifestações extraoculares.

Manifestações oculares isoladas podem, infrequentemente, corresponder a recaídas de LLA, tais como hiperemia conjuntival persistente, uveíte anterior recorrente e tumor conjuntival (CHOCRON *et al*, 2015). Hipópio leucêmico unilateral agudo foi relatado em adultos como manifestação inicial de recorrência de LLA (YI *et al.*, 2005).

Esses casos demonstram a necessidade de um alto índice de suspeição ao avaliar sintomas oculares em pacientes com história prévia de LLA. Devem ser feitas paracentese da câmara anterior e biópsia de lesões suspeitas para considerar possíveis diagnósticos e tratamento precoce (CHOCRON *et al*, 2015).

Outra forma de apresentação é infiltração leucêmica bilateral do nervo óptico

associada a edema de disco óptico e oclusão de artéria e veia central como primeira manifestação de recaída extramedular em paciente em remissão hematológica completa (STAMER *et al*, 2013). Há relato de paciente com LLA em tratamento que apresentou diminuição da visão e cursou com infiltração leucêmica do nervo óptico. O exame ocular revelou redução da acuidade visual, palidez de disco óptico com margens borradas, hemorragias retinianas e edema. Foi tratado com radioterapia orbital e apresentou melhora, no entanto com recidiva precoce. O diagnóstico precoce da infiltração leucêmica ocular é de suma importância para que se possa instituir o tratamento de forma mais rápida possível (NAGPAL *et al*, 2016).

Por ocasião do diagnóstico ou nas recidivas o aumento da contagem total de leucócitos associou-se a maior frequência de manifestações oculares associadas à LLA (PRAKASH *et al*, 2016).

Pacientes com LLA durante períodos de neutropenia são mais suscetíveis a desenvolver infecções incomuns e que ameacem a vida. Esses pacientes são suscetíveis a ampla variedade de infecções virais, fúngicas, bacterianas e de protozoários (COGAN, 1977). Uma das infecções mais comuns nos imunocomprometidos é o citomegalovírus. O vírus invade a retina, causando necrose, hemorragia, e combina descolamento exsudativo e regmatogênico da retina (MEREDITH *et al*, 1979).

Outros vírus (herpes simples, varicela-zoster e caxumba) também podem causar retinite necrotizante em pacientes imunocomprometidos (COGAN, 1977). *Herpes zoster* também pode causar úlcera de córnea periférica, ceratite e esclerite (WALTON e REED, 1999).

Os fungos são a causa mais comum de infecções oculares nas leucemias. Infecção por *C. albicans* causa uveíte e retinite com infiltrados algodinosos no vítreo. *Aspergillus* é também uma infecção fúngica comum em pacientes com leucemia (COGAN, 1977).

Sintomas oculares podem se desenvolver após transplante da medula óssea, tanto pela doença enxerto *versus* hospedeiro quanto pelo regime de condicionamento através de radioterapia. Melhorias recentes no manejo geral desses pacientes têm resultado no reconhecimento mais frequente dos problemas oculares. Manifestações oculares da síndrome enxerto *versus* hospedeiro incluem ceratoconjuntivite *sicca*, lagoftalmo cicatricial, conjuntivite por pseudomonas ou estéril, defeitos epiteliais, úlcera de córnea, uveíte e ectrópio da pálpebra (CLAES & KESTELYN, 2000; KASMANN & RUPRECHT, 1993).

Nos últimos anos foram introduzidas muitas novas drogas quimioterápicas, incluindo aquelas ainda na fase de estudos clínicos. Para muitas, os efeitos colaterais ainda não são

totalmente conhecidos (SHARMA *et al*, 2004). Bussulfan é relatado como causa de catarata subcapsular posterior (RAVINDRANATHAN *et al*, 1972).

Vincristina e vimblastina podem ser tóxicos ao Sistema Nervoso Central e aos III, IV, VI, e VII pares de nervos cranianos, além de associarem-se a hipoestesia corneana e atrofia óptica (SHURIN *et al*, 1982).

Uma das complicações oculares possíveis é a indução de hipertensão ocular e glaucoma iatrogênico pelo uso de GC, o glaucoma cortisônico (RAZEGHINEJAD e KATZ, 2012; MENDONCA *et al*, 2014).

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo. É prevenível se diagnosticado precocemente e conduzido com tratamento adequado. A principal causa é a elevação da PIO (POMORSKA *et al*, 2012) que pode causar danos ao nervo óptico e consequente perda visual periférica (inicialmente), podendo evoluir para central e cegueira completa. PIO pode ser aferida rotineiramente através da técnica de tonometria de aplanção após instilação de anestesia local com propacaína 0,5% e corante de fluoresceína.

O glaucoma infantil é incomum e está associado à vasta variedade de doenças. Sua incidência é de 2,29: 100.000 pessoas com menos de 20 anos de idade e classifica-se em primário, secundário e adquirido, de acordo com sua etiologia. Os glaucomas primários podem ter início ao nascimento (congênito), nos primeiros anos de vida (infantil primário) ou a partir de 4-5 anos (juvenil primário). O glaucoma primário congênito é o mais frequente, com incidência de 2,85 casos/100.000 nascimentos. O primário infantil ocorre em um a cada 10.000 nascidos vivos e é o principal tipo presente na infância (APONTE *et al*, 2010).

O glaucoma primário infantil geralmente é esporádico, mas em 10 a 27% dos casos decorre de herança autossômica recessiva com penetrância variável. A sua patogênese consiste em um desenvolvimento fetal anormal na região angular onde é drenado o humor aquoso. No primário juvenil, a patogênese é semelhante, o que diferencia é o grau de disgênese do ângulo, fazendo com que neste caso, os sintomas apareçam numa fase mais tardia da vida. O glaucoma secundário pode ser adquirido (quando é resultado de outros processos não presentes ao nascimento, como inflamação, drogas como GC, trauma e cirurgia), relacionado à anormalidade ocular subjacente ou associado a alterações sindrômicas (aniridia, síndrome de Axenfeld-Rieger, retinopatia da prematuridade, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Sturge-Weber, persistência do vítreo hiperplástico primário e rubéola congênita). Ocorre em qualquer idade e também pode ser congênito (APONTE *et al*, 2010).

Hipertensão ocular (HO) induzida por GC foi primeiramente descrita em 1950 com a observação de glaucoma em associação com a administração de GC sistêmico. (MCLEAN, 1950). As rotas mais comuns de indução de HO são a administração tópica, intraocular ou periocular. Pode também ocorrer depois de uso sistêmico, aplicação na pele, intranasal direta ou por inalação (URBAN & DREYER, 1993). Estudo prévio apontou que o risco para HO é maior em crianças (BRITO *et al*, 2012). Geralmente ocorre com algumas semanas de uso de esteróide em paciente susceptíveis, mas é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Entretanto, se o tratamento for prolongado, pode resultar em neuropatia óptica (SPAETH *et al*, 2009). O manejo mais efetivo é a descontinuação da droga e administração de medicações antiglaucomatosas até a PIO ser reduzida. Se a condição médica do paciente tolerar a descontinuação de corticóides, então a cessão da medicação deve resultar na normalização da PIO (KERSEY & BROADWAY, 2005)

As alterações glaucomatológicas comprometem não somente o nervo óptico como também interferem nos mecanismos que causam elevação da PIO, aumentando a resistência à drenagem do humor aquoso pela malha trabecular (CLARK & WORDINGER, 2009; DANIAS *et al*, 2011).

Assim, o uso de GC pode acarretar hipertensão ocular e gerar uma patologia semelhante ao Glaucoma Crônico de Ângulo Aberto (POAG) (SCHWARTZ *et al*, 2002). Estudos em pacientes tratados com potentes GC tópicos ou sistêmicos mostraram o desenvolvimento de hipertensão ocular em 30 a 40% dos casos, pela diminuição da drenagem do humor aquoso associada a modificações morfológicas na malha trabecular (ARMALY & BECKER, 1965) devido ao maior acúmulo de proteínas como a fibronectina e miocilina, além da degradação do ativador do plasminogênio tecidual e da matriz de metaloproteinase-2, responsáveis pela homeostasia do sistema de drenagem do humor aquoso na câmara anterior e na malha trabecular, o que acarreta aumento da PIO (STAMER *et al*, 2013). Em adição, foi observado que pacientes mais sensíveis ao uso de GC possuem susceptibilidade maior para desenvolver POAG. Esses pacientes apresentam nível elevado de cortisol sérico e metabolismo anormal de cortisol ocular (ZHANG *et al*, 2005).

A administração de GC pode aumentar a pressão ocular em 90% dos pacientes com POAG. Avaliando-se as pessoas normotensas oculares na população geral, a probabilidade de aumento da PIO com uso de GC é em média de 30-40%. PIO acima de 31 mm Hg ou 15 mm Hg acima do valor de base ocorre entre 4-6% dos casos (ZHANG *et al*, 2005). Até 5% dos pacientes não respondem ao tratamento medicamentoso e necessitam cirurgia (RAZEGHINEJAD & KATZ, 2012).

A possibilidade de ocorrer elevação da PIO com uso de GC é maior nos pacientes com POAG ou suspeitos de glaucoma, parentes de primeiro grau com POAG nos extremos da vida, miopia acentuada, *diabetes mellitus* tipo 1, glaucoma de ressecção angular e homens com artrite reumatóide (RAZEGHINEJAD & KATZ, 2012).

Embora o glaucoma seja também observado em síndrome de Cushing desencadeada pela produção de excesso endógeno de GC, a probabilidade de elevação da PIO pela administração de GC por via sistêmica é menor do que por via tópica. Geralmente os grupos de pacientes tratados com GC sistêmicos em longo prazo apresentam maiores médias e maiores picos de valores de PIO que indivíduos saudáveis (HOVLAND & ELLIS, 1967; LEE, 1958). Um estudo encontrou incidência de 10% de glaucoma em pacientes transplantados renais que receberam GC (ADHIKARY *et al*, 1982). Há correlação positiva entre a PIO e dose de GC, com aumento médio de 1,4 mmHg na PIO para cada aumento de 10 mg na dose diária média de prednisona administrada (TRIPATHI *et al.*, 1992).

Vários relatos de casos clínicos mostram aumento da PIO após o uso de GC em crianças (MENDONCA *et al*, 2014; BRITO *et al*, 2012; NG *et al*, 2008; THAM *et al*, 2004; YAMASHITA *et al*, 2010). Com a suspensão do tratamento a PIO normalmente retorna a níveis normais.

Alguns autores sugerem que a susceptibilidade aos GC para aumento da PIO tenha base genética por mecanismo monozigótico autossômico: os indivíduos heterozigotos teriam susceptibilidade intermediária e os homozigotos, susceptibilidade elevada (RAZEGHINEJAD & KATZ, 2011). Diversos mecanismos diferentes podem ser responsáveis pelos níveis diferentes de sensibilidade aos GC entre os indivíduos, incluindo polimorfismos no gene GR (NR3C1), gene regulador do GC e eventuais diferenças na sua expressão. A resposta ao GC é regulada pelos níveis relativos do receptor alfa ($GR\alpha$) e do regulador negativo ($GR\beta$). Linhagens de células da malha trabecular de pacientes glaucomatosos têm menor relação $GR\beta$ - $GR\alpha$ em comparação com as células normais, tornando-as mais sensíveis aos GCs (STAMER *et al*, 2013). Em situações de homeostasia há produção normal de miocilina, fibronectina, glicosaminas e laminas, e degradação na malha trabecular do ativador do plasminogênio tecidual e da matriz de metaloproteinase-2, mediadas pelo $GR\beta$ - $GR\alpha$. Quando há aumento da relação $GR\alpha$ - $GR\beta$ ocorre produção aumentada de miocilina e consequentemente menor drenagem de humor aquoso, predispondo ao aumento da PIO (PFEFFER *et al*, 2010; STAMER *et al*, 2013). A diminuição de $GR\beta$ pode resultar no aumento da resposta ao GC e aumento da PIO (STAMER *et al*, 2013).

Estudos prévios têm mostrado que alterações morfológicas no nervo óptico e nas camadas de fibras nervosas do nervo óptico podem preceder alterações de campo de visão em pacientes com glaucoma. (POMORSKA *et al*, 2012).

Diversos autores identificaram que o envolvimento ocular está associado a pior prognóstico em portadores de neoplasias de linhagens linfóides. (KINCAID *et al*, 1983; CURTO *et al*, 1989; OHKOSHI e TSIARAS, 1992; REDDY *et al*, 1998). A associação entre hipertensão ocular e GC em pacientes pediátricos portadores de neoplasias hematológicas está escassamente contemplada na literatura. Foram identificados quatro estudos, sendo dois relatos de casos (THAM *et al*, 2004) e uma série de cinco casos (YAMASHITA *et al*, 2010). O quarto estudo mostrou incidência de hipertensão ocular de 16,66% (dois de 12 casos estudados) durante a fase do tratamento de LLA que utiliza doses elevadas de GC. (MENDONÇA *et al*, 2014). Por serem as neoplasias de linhagem linfóide doenças com potencial elevado de cura e que comprometem indivíduos jovens, com elevada expectativa de vida, este estudo objetivou a identificação de complicações oculares associadas ao tratamento, bem como suas associações com marcadores de risco, com vistas a subsidiar o delineamento de um protocolo oftalmológico para esses casos, ainda inexistente na literatura científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERMAN, L.; NGUYEN, H.; HAIDER, K. Unusual causes of papilledema: Two illustrative cases. *Surgical Neurology International*, v. 4, n. 1, p. 60, 2013.

ADHIKARY, H. P.; SELLS, R. A.; BASU, P. K. Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. *The British Journal of Ophthalmology*, v. 66, n. 5, p. 290–291, 1982.

APONTE, E. P.; DIEHL, N.; MOHNEY, B. G. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Archives of Ophthalmology*, v. 128, n. 4, p. 478–482, 2010.

ARIFFIN, H. et al. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging. *Cancer*, 2017, ahead of print.

ARMALY, M. F.; BECKER, B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *37 Federation Proceedings*, v. 24, n. 6, p. 1274–1278, 1965.

BERBIS, J. et al. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort). *International Journal of Epidemiology*, v. 44, n. 1, p. 49-57, 2014.

BRITO, P.; SILVA, S.; COTTA, J. Severe ocular hypertension secondary to steroid treatment in a child with nephrotic syndrome. *Clinical Ophthalmology*, v. 6, p. 1675-1679, 2012.

CHARIF, C. M. et al. Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *French Journal of Ophthalmology*, v. 25, n. 1, p. 62-66, 2002.

CHAUDHURI, T. et al. Ischaemic optic neuropathy induced sudden blindness as an initial presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, v. 34, n. 4, p. 335, 2013.

CHOCRON, I. et al. Ophthalmic manifestations of relapsing acute childhood leukemia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, v. 19, n. 3, p. 284-286, 2015.

CLAES, K.; KESTELYN, P. Ocular manifestations of graft versus host disease following bone marrow transplantation. *Bulletin De La Societe Belge D'Ophtalmologie*, v. 2000, n. 277, p.21-16, 2000.

CLARK, A. F.; WORDINGER, R. J. The role of steroids in outflow resistance. *Experimental Eye Research*, v. 88, n. 4, p. 752–759, 2009.

COGAN, D. Immunosuppression and Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*, v. 83, n. 6, p. 777-788, 1977.

COLOMBINI, A. et al. Retro-Orbital Late Relapse in a Child with Leukaemia after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Acta Haematologica*, v. 94, n. 1, p. 44-47, 2009.

CULLIS, C.; HINES, D.; BULLOCK, J. Anterior segment ischemia: classification and description in chronic myelogenous leukemia. *Annals of Ophthalmology*, v. 11, n.11, p. 1739-1744, 1979.

CURTO, M. et al. Leukemic infiltration of the eye: Results of therapy in a retrospective multicentric study. *Medical and Pediatric Oncology*, v. 17, n. 2, p. 134-139, 1989.

DANIAS, J. et al. Gene expression changes in steroid-induced IOP elevation in bovine trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 52, n. 12, p. 8636–8645, 2011.

FUJITA, N. et al. Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia & Lymphoma*, v. 52, n. 2, p. 223–229, 2011.

HONG, S. S. et al. [Late effects, social adjustment, and quality of life in adolescent survivors of childhood leukemia]. *Journal of Korean Academy of Nursing*, v. 44, n. 1, p. 55–63, 2014.

HOVLAND, K. R.; ELLIS, P. P. Ocular changes in renal transplant patients. *American Journal of Ophthalmology*, v. 63, n. 2, p. 283–289, 1967.

KÄSMANN, B.; RUPRECHT, K. Ophthalmologische Befunde bei Graft versus Host Disease (GvHD). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, v. 202, n. 6, p. 491-499, 1993.

KERSEY, J.; BROADWAY, D. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye*, v. 20, n. 4, p. 407-416, 2005.

KINCAID, M. et al. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Survey of Ophthalmology*, v. 27, n. 4, p. 211-232, 1983.

LEE, P. F. The influence of systemic steroid therapy on the intraocular pressure. *American Journal of Ophthalmology*, v. 46, n. 3, p. 328–331, 1958.

MCLEAN, J.M. Use of ACTH and cortisone. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, v. 48, p. 293-296, 1950.

MÉNDEZ, S. R.; GIL, M. Edema de papila y obstrucción de arteria y vena central de la retina como manifestación inicial de una recaída leucémica. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, v. 89, n. 11, p. 454-458, 2014.

MENDONCA, C. Q. et al. Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 61, n. 11, p. 2083-2085, 2014

MEREDITH, T.; AABERG, T.; REESER, F. Rhegmatogenous Retinal Detachment Complicating Cytomegalovirus Retinitis. *American Journal of Ophthalmology*, v. 87, n. 6, p. 793-796, 1979.

MERTENS, A. C. et al. Health and well-being in adolescent survivors of early childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Psycho-oncology*, v. 23, n. 3, p. 266–275, 2014.

NAGPAL, M. et al. Leukemic optic nerve infiltration in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Retinal Cases & Brief Reports*, v. 10, n. 2, p. 127-130, 2016.

NG, P. C. et al. Transient increase in intraocular pressure during a dose-tapering regime of systemic dexamethasone in preterm infants. *Ophthalmology*, v.115, n. 5, p. e7-e14, 2008.

OHKOSHI, K.; TSIARAS, W. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *British Journal of Ophthalmology*, v. 76, n. 11, p. 651-655, 1992.

PFEFFER, B. A.; DEWITT, C. A.; SALVADOR-SILVA, M. Reduced myocilin expression in 39 cultured monkey trabecular meshwork cells induced by a selective glucocorticoid receptor agonist: comparison with steroids. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 51 ,n. 1, p. 437-446, 2010.

POMORSKA, M. et al. Application of optical coherence tomography in glaucoma suspect eyes. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association*, v. 95, n. 1, p. 78–88, 2012.

PRAKASH, A. et al. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Annals of African Medicine*, v. 15, n. 3, p. 97, 2016.

RAVINDRANATHAN, M.; PAUL, V.; KURIAKOSE, E. Cataract after busulphan treatment. *BMJ*, v. 1, n. 5794, p. 218-219, 1972.

RAZEGHINEJAD, M. R.; KATZ, L. J. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Research*, v. 47, n. 2, p. 66–80, 2012.

REBHOLZ, C. E. et al. Health care use of long-term survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 31, p. 4181–4188, 2011.

REDDY, S, et al. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, v. 76, n. 6, p. 700-703, 1998.

SCHWARTZ, B. et al. Dose response of dexamethasone for the enhanced ocular hypotensive response to epinephrine in rabbits with prior dexamethasone treatment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: the Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, v. 18, n. 2, p. 133–139, 2002.

SHARMA, T. et al. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye*, v. 18, n. 7, p. 663–672, 2004.

SHURIN, S.; REKATE, H.; ANNABLE, W. Optic Atrophy Induced by Vincristine. *The Journal of Urology*, v. 129, n. 2, p. 447, 1983.

SPAETH, G. L.; DE BARROS, D.; FUDEMBERG, S. J. Visual loss caused by corticosteroid-induced glaucoma: how to avoid it. *Retina*, v. 29, n. 8, p. 1057–1061, 2009.

STAMER, W. D. et al. Unique response profile of trabecular meshwork cells to the novel selective glucocorticoid receptor agonist, GW870086X. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 54, n. 3, p. 2100–2107, 2013.

TALCOTT, K. et al. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Current Opinion in Ophthalmology*, v. 26, n. 6, p. 545–551, 2016.

TERWILLIGER, T. et al. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, v. 7, n. 6, p. 577, 2017.

THAM, C. C. Y. et al. Intraocular pressure profile of a child on a systemic corticosteroid. *American Journal of Ophthalmology*, v. 137, n. 1, p. 198–201, 2004.

TRIPATHI, R. C. et al. Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology*, v. 102, n. 6, p. 1957–1961, 1992.

URBAN, R. C.; DREYER, E. B. Corticosteroid-induced glaucoma. *International Ophthalmology Clinics*, v. 33, n. 2, p. 135–139, 1993.

WALTON, R.; REED, K. Herpes zoster ophthalmicus following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*, v. 23, n. 12, p. 1317–1320, 1999.

WARD, E. et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 64, n. 2, p. 83–103, 2014.

WHELAN, K. F. et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 54, n. 1, p. 103–109, 2010.

YAMASHITA, T. et al. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: a possible complication. *Journal of Glaucoma*, v. 19, n. 3, p. 188–190, 2010.

YASMEEN, N.; ASHRAF, S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. JPMA: The Journal of the Pakistan Medical Association, v. 59, n. 3, p. 150–153, 2009.

YEOH, A.E.; TAN, D.; LI, C.K.; HORI, H.; TSE, E.; PUI, C.H. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. The Lancet Oncology, v. 14, n. 12, p. 508-523, 2013.

YI, D. et al. Acute unilateral leukemic hypopyon in an adult with relapsing acute lymphoblastic leukemia. American Journal of Ophthalmology, v. 139, n. 4, p.719-721, 2005.

YOUNG, J. L. et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. Cancer, v. 58, n. 2, p. 598-602, 1986.

ZHANG, X.; CLARK, A. F.; YORIO, T. Regulation of glucocorticoid responsiveness in glaucomatous trabecular meshwork cells by glucocorticoid receptor-beta. Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 46, v. 12, p.62-66, 2002.

REGRAS PARA PUBLICAÇÃO



Aims and Scope:

Eye has a global distribution and supports medical professionals in the delivery of excellent ophthalmic services and healthcare. Its core aim is to advance the science and practice of ophthalmology, with the latest clinical and scientific based research and studies. *Eye* welcomes manuscripts from the international ophthalmic community; it is produced by the Royal College of Ophthalmologists, the professional body for ophthalmologists, and promoted on its website: www.rcophth.ac.uk.

Please note that original articles must contain the following components. Please see below for further details.

- Cover letter
- Title page (excluding acknowledgements)
- Abstract
- Introduction
- Materials (or Subjects) and Methods
- Results
- Discussion
- Acknowledgements
- Conflict of Interest
- References
- Figure legends
- Tables
- Figures
- Completed CONSORT checklist and flow diagram (randomised controlled trials only)

Reports of clinical trials must adhere to the registration and reporting requirements listed in the Editorial Policies.

Cover Letter: The uploaded covering letter must state the material is original research, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere while under consideration. If the manuscript has been previously considered for publication in another journal, please include the previous reviewer comments, to help expedite the decision

by the Editorial team. Please also include a Conflict of Interest statement, see Editorial Policies for more details.

Title Page: The title page should bear the title of the paper, the full names of all the authors and their affiliations, together with the name, full postal address, telephone and fax numbers and e-mail address of the author to whom correspondence and offprint requests are to be sent (this information is also asked for on the electronic submission form). The title page must also contain a Conflict of Interest statement (see Editorial Policy section).

- The title should be brief, informative, of 150 characters or less and should not make a statement or conclusion.
- The running title should consist of no more than 50 letters and spaces. It should be as brief as possible, convey the essential message of the paper and contain no abbreviations.
- Authors should disclose the sources of any support for the work, received in the form of grants and/or equipment and drugs.
- If authors regard it as essential to indicate that two or more co-authors are equal in status, they may be identified by an asterisk symbol with the caption ‘These authors contributed equally to this work’ immediately under the address list.

Abstract: Articles must be prepared with a structured abstract designed to summarize the essential features of the paper in a logical and concise sequence under the following headings: Aims or Purpose, Methods, Results and Conclusions. Brief details of any statistical methods used should be included in the Methods paragraph. Abbreviations should be used sparingly and must be given in full at first mention (e.g. Intraocular lens (IOL)). References must not be included.

Materials/Subjects and Methods: This section should contain sufficient detail, so that all experimental procedures can be reproduced, and include references. Methods, however, that have been published in detail elsewhere should not be described in detail. Authors should provide the name of the manufacturer and their location for any specifically named medical equipment and instruments, and all drugs should be identified by their pharmaceutical names, and by their trade name if relevant.

Reproducibility Checklist: As of March 2016, EYE requires authors of original research papers that are sent for external review to include in their manuscripts relevant details about several elements of experimental and analytical design. This initiative aims to improve the transparency of reporting and the reproducibility of published results, focusing on elements of methodological information that are frequently poorly reported. Authors being

asked to resubmit a manuscript will be asked to confirm that these elements are included by filling out a checklist that will be made available to the editor and reviewers.

Results and Discussion: The Results section should briefly present the experimental data in text, tables or figures. Tables and figures should not be described extensively in the text, either. The discussion should focus on the interpretation and the significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in the area. It should not repeat information in the results. The final paragraph should highlight the main conclusion(s), and provide some indication of the direction future research should take.

Acknowledgements: These should be brief, and should include sources of support including sponsorship (e.g. university, charity, commercial organisation) and sources of material (e.g. novel drugs) not available commercially.

Conflict of Interest: Authors must declare whether or not there are any competing financial interests in relation to the work described. This information must be included at this stage and will be published as part of the paper. Conflict of interest should be noted in the cover letter and also on the title page. Please see the Conflict of Interest documentation in the Editorial Policy section for detailed information.

References: Only papers directly related to the article should be cited. Exhaustive lists should be avoided. References should follow the Vancouver format. In the text they should appear as numbers starting at one and at the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text. Where a reference is to appear next to a number in the text, for example following an equation, chemical formula or biological acronym, citations should be written as (ref. X) and not as superscript.

Example “detectable levels of endogenous Bcl-2 (ref. 3), as confirmed by western blot”

All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. Abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of Index Medicus. The first and last page numbers for each reference should be provided. Abstracts and letters must be identified as such. Papers in press may be included in the list of references.

Personal communications must be allocated a number and included in the list of references in the usual way or simply referred to in the text; the authors may choose which method to use. In either case authors must obtain permission from the individual concerned to quote his/her unpublished work.

Examples:

Journal article, up to six authors:

Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6: 353–360.

Journal article, e-pub ahead of print:

Bonin M, Pursche S, Bergeman T, Leopold T, Illmer T, Ehninger G et al. F-ara-A pharmacokinetics during reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine and busulfan. *Bone Marrow Transplant* 2007; e-pub ahead of print 8 January 2007; doi:10.1038/sj.bmt.1705565

Journal article, in press:

Gallardo RL, Juneja HS, Gardner FH. Normal human marrow stromal cells induce clonal growth of human malignant T lymphoblasts. *Int J Cell Cloning* (in press).

Complete book:

Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe W, Ljungman P, Brenner MK (eds). *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*, 3rd edn. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2004.

Chapter in book:

Coccia PF. Hematopoietic cell transplantation for osteopetrosis. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd edn. Blackwell Publishing Ltd: Malden, MA, USA, 2004, pp 1443–1454.

Abstract:

Syrjala KL, Abrams JR, Storer B, Heiman JR. Prospective risk factors for five-year sexuality late effects in men and women after haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(Suppl 1): S4 (abstract 107). Correspondence: Caocci G, Pisu S. Overcoming scientific barriers and human prudence [letter]. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 829–830.

Figure Legends:

These should be brief, specific and appear on a separate manuscript page after the References section titled 'Titles and legends to figures'.

Tables:

Tables should only be used to present essential data; they should not duplicate what is written in the text. It is imperative that any tables used are editable, ideally presented in Excel. Each must be uploaded as a separate workbook with a title or caption and be clearly labelled, sequentially. Reference to table footnotes should be made by means of Latin Characters. Tables should not duplicate the content of the text. They should consist of at least two

columns; columns should always have headings. Please make sure each table is cited within the text and in the correct order, e.g. (Table 3). Please save the files with extensions .xls / .xlsx / .ods / or .doc or .docx. Please ensure that you provide a 'flat' file, with single values in each cell with no macros or links to other workbooks or worksheets and no calculations or functions.

Figures:

Figures and images should be labelled sequentially and cited in the text. Figures should not be embedded within the text but rather uploaded as separate files. Detailed guidelines for submitting artwork can be found by downloading our Artwork Guidelines. The use of three-dimensional histograms is strongly discouraged when the addition of the third dimension gives no extra information.

Artwork Guidelines:

Detailed guidelines for submitting artwork can be found by downloading the guidelines PDF. Using the guidelines, please submit production quality artwork with your initial online submission. If you have followed the guidelines, we will not require the artwork to be resubmitted following the peerreview process, if your paper is accepted for publication.

Colour on the web: Authors who wish their articles to have FREE colour figures on the web (only available in the HTML (full text) version of manuscripts) must supply separate files in the format detailed in our Artwork Guidelines.. These files should be submitted as supplementary information and authors are asked to mention they would like colour figures on the web in their submission letter.

Summary Box: Authors of Clinical Studies, Case Series and Laboratory Studies will be asked to include additional summary information on the submission form*. This is divided into two parts; firstly, 'What was known before'; and secondly, 'What this study adds'. There should be two or three bullet points for each heading, with one or two short sentences for each bullet point. The objective of this is to provide the reader with a brief, quick and focused summary of your work in the perspective of other data. *Please note this summary information will not be requested for Reviews or Correspondence.

Reuse of Display Items: See the Editorial Policy section for information on using previously published tables or figures.

Standard abbreviations: Because the majority of readers will have experience ophthalmology, the journal will accept papers which use certain standard abbreviations without definition in the summary or in the text. Non-standard abbreviations should be defined in full at their first usage in the Summary and again at the first usage in the text, in the

conventional manner. If a term is used 1-4 times in the text, it should be defined in full throughout the text and not abbreviated.

Supplementary Information: Supplementary information (SI) is peer-reviewed material directly relevant to the conclusion of an article that cannot be included in the printed version owing to space or format constraints. The article must be complete and selfexplanatory without the SI, which is posted on the journal's website and linked to the article. SI may consist of data files, graphics, movies or extensive tables. Please see our Artwork Guidelines for information on accepted file types. Authors should submit supplementary information files in the FINAL format as they are not edited, typeset or changed, and will appear online exactly as submitted. When submitting SI, authors are required to:

- Include a text summary (no more than 50 words) to describe the contents of each file.
- Identify the types of files (file formats) submitted.
- Include the text “Supplementary information is available at (journal name)’s website”

at the end of the article and before the references.

Availability of Data and Materials: Please see our Editorial Policies for information regarding data, protocols, sequences, or structures.

Subject Ontology: Choosing the most relevant and specific subject terms from our subject ontology will ensure that your article will be more discoverable and will appear on appropriate subject specific pages on nature.com, in addition to the journal’s own pages. Your article should be indexed with at least two, and up to five unique subject terms that describe the key subjects and concepts in your manuscript. [Click here for help with this.](#)

House Style

- Text should be double spaced with a wide margin.
- All pages and lines are to be numbered. To add page numbers in MS Word, go to Insert then Page Numbers. To add line numbers go to File, Page Setup, then click the Layout tab. In the Apply to box, select Whole document, click Line Numbers then select the Add line numbering check box, followed by Continuous.
- Do not make rules thinner than 1pt (0.36mm).
- Use a coarse hatching pattern rather than shading for tints in graphs.
- Colour should be distinct when being used as an identifying tool.
- Spaces, not commas should be used to separate thousands.
- At first mention of a manufacturer, the town (and state if USA) and country should be provided.

- **Statistical methods:** For normally distributed data, mean (SD) is the preferred summary statistic. Relative risks should be expressed as odds ratios with 95% confidence interval. To compare two methods for measuring a variable the method of Bland & Altman (1986, *Lancet* 1, 307–310) should be used; for this, calculation of P only is not appropriate.

- **Units:** Use metric units (SI units) as fully as possible. Preferably give measurements of energy in kiloJoules or MegaJoules with kilocalories in parentheses (1 kcal = 4.186kJ). Use % throughout.

- **Abbreviations:** On first using an abbreviation place it in parentheses after the full item. Very common abbreviations such as FFA, RNA, need not be defined. Note these abbreviations: gram g; litre l; milligram mg; kilogram kg; kilojoule kJ; megajoule MJ; weight wt; seconds s; minutes min; hours h. Do not add s for plural units.

Language Editing

EYE is read by scientists from diverse backgrounds and many are not native English speakers. Authors should therefore give careful thought to how their findings may be communicated clearly. Although a shared basic knowledge of the field may be assumed, please bear in mind that the language and concepts that are standard in one subfield may be unfamiliar to non-specialists. Thus, technical jargon should be avoided as far as possible and clearly explained where its use is unavoidable. Abbreviations, particularly those that are not standard, should also be kept to a minimum. The background, rationale and main conclusions of the study should be clearly explained. Titles and abstracts in particular should be written in language that will be readily intelligible to any scientist.

Authors who are not native speakers of English sometimes receive negative comments from referees or editors about the language and grammar usage in their manuscripts, which can contribute to a paper being rejected. To reduce the possibility of such problems, we strongly encourage such authors to take at least one of the following steps.

- Have your manuscript reviewed for clarity by a colleague whose native language is English.

- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.

- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.

Please note that the use of a language editing service is at the author's own expense and does not guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

ARTIGO CIENTÍFICO

GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA
IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE

Mayo K G S Tavares, Cristiano de Q Mendonça, Marcelle Vieira Freire , Rosana Cipolotti

Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil

Endereço para correspondência:

MayoKayann Guerra Silva Tavares

Rua Luciano Nascimento, n 11, Aracaju/SE, Brasil

CEP: 49097-370

(5579) 99656-2206

mayokayann@gmail.com

Resumo

Objetivo: Identificar alterações nos níveis de pressão intraocular (PIO) e outros danos oftalmológicos em pacientes pediátricos em tratamento para Leucemia Linfóide Aguda (LLA). **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo descritivo em crianças e adolescentes com LLA, matriculados para início de tratamento quimioterápico em um serviço público especializado em oncologia pediátrica localizado na região nordeste do Brasil entre 1 de julho de 2013 e 30 de junho de 2017. Aferiu-se a pressão intraocular (PIO) antes do tratamento (D0), no oitavo (D8), vigésimo oitavo(D28) dias e aos seis meses (6M) de tratamento. Os

resultados da PIO acima de 21 mmHg foram considerados como hipertensão ocular. Durante os seis meses de seguimento os pacientes foram avaliados para identificação de outras alterações oftalmológicas além da hipertensão intraocular. **Resultados e conclusões:** Foram avaliados 54 pacientes e 22 evoluíram para o óbito durante o tratamento. Dois protocolos foram utilizados, o LLA-99, proposto em 1999 (29 pacientes) e a atualização deste em 2009, o LLA-09(25 pacientes). Onze pacientes apresentaram valores de PIO maiores que 21 mmHg. A PIO de 23 pacientes aumentou 4 ou mais mmHg, sendo 16 deles do protocolo LLA-99 e sete do protocolo LLA-09 ($p=0,038$). Dentre os pacientes com líquido cefalorraquidiano (LCR) infiltrado com blastos leucêmicos em algum momento dos seis meses de seguimento, quatro apresentaram aumento de quatro ou mais mmHg na PIO e não houve aumento da PIO entre aqueles cujo LCR não se apresentou infiltrado no período do estudo ($p=0,021$). O total de pacientes com algum envolvimento ocular direto ou indireto foi de 17. O protocolo LLA-09, de utilização mais recente, mostrou-se protetor em relação a elevação da PIO quando comparado ao protocolo anterior, LLA-99. A possibilidade de o aumento da PIO predizer o acometimento do LCR e estimar a chance de recaída dos pacientes requer mais estudos prospectivos em amostras maiores. Avaliação oftalmológica com aferição da PIO antes do início do tratamento e repetida aos oito e 28 dias e aos seis meses de tratamento pode permitir o diagnóstico precoce do aumento da PIO e de outros danos oftalmológicos nesses pacientes.

Descritores: leucemia linfoblástica aguda, Pressão Intraocular, Antineoplásicos.

Abstract

Objective: To identify changes in intraocular pressure (IOP) and other ophthalmic damage in pediatric patients undergoing treatment for acute lymphoid leukemia (ALL). **Methods:** A prospective, descriptive study were conducted with children and adolescents with ALL registered for starting chemotherapy in a public service specialized in pediatric oncology localized in the northeastern region of Brazil between July 1, 2013 and June 30, 2017. Intraocular pressure (IOP) was measured before treatment (D0), eighth (D8), twenty-eighth (D28) days and six months (6M) treatment. IOP results above 21 mmHg were considered ocular hypertension. During the six months follow-up the patients were evaluated for identification of other ophthalmological changes besides intraocular hypertension. **Results and conclusions:** Fifty-four patients were evaluated and 22 died during treatment. Two protocols were used, the LLA-99, proposed in 1999 (29 patients) and the update of this in 2009, the LLA-09 (25 patients). Eleven patients had IOP values higher than 21 mmHg. The

IOP of 23 patients rised up by 4 or more mmHg, 16 of them included in the ALL-99 protocol and seven from the ALL-09 protocol ($p = 0.038$). Among patients with cerebrospinal fluid (CSF) infiltrated with leukemic blasts at some time in the six-month follow-up, four had an increase of four or more mmHg in IOP and there was no increase in IOP among those whose CSF was not infiltrated during the study period ($p = 0.021$). The total amount of patients with a direct or indirect ocular involvement was 17. The most recently used LLA-09 protocol proved to be protective in relation to IOP elevation when compared to the previous one, ALL-99. The possibility that IOP increase predicted CSF involvement and estimate the patients relapse chance requires more prospective studies in larger scale. Ophthalmologic evaluation with IOP measurement prior to initiation of treatment and repeated at eight and 28 days and six months of treatment may allow early diagnosis of IOP increasing and other ophthalmologic damage at those patients.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Intraocular pressure, Antineoplastic agents.

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais comumente diagnosticado em crianças entre zero e 14 anos e corresponde a 78% das leucemias nessa faixa etária. Seu pico de incidência ocorre entre o terceiro mês e o décimo quinto ano de vida nos países industrializados, com idade média de 6,5 anos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7: 1) e em indivíduos de cor branca (ref. 1, ref. 2, ref. 3).

Lesões oculares e orbitais são a terceira manifestação extra medular mais comum da leucemia aguda, depois das lesões meníngeas e testiculares. Estimativas da ocorrência de manifestações oftalmológicas na leucemia variam de 9 a 90% (ref. 4, ref. 5, ref. 6, ref. 7).

Manifestações oculares podem resultar de infiltração direta do olho por células leucêmicas ou serem decorrentes de causas indiretas, incluindo-se as complicações hematológicas. Existem relatos envolvendo quase todas as partes do olho, podendo até mesmo ser o primeiro sinal de recaída (ref. 8). As alterações secundárias podem incluir manifestações retinianas, hemorragia vítrea, infecções, oclusões vasculares e hipertensão ocular (ref. 9). Uma possível complicação oftalmológica é a indução de hipertensão ocular e glaucoma iatrogênico pelo uso de glucocorticoides (GC), o glaucoma cortisônico. Além disso, o aumento da pressão intraocular (PIO) pode ocorrer por infiltração da malha trabecular por blastos leucêmicos (ref. 10, ref. 11).

O conhecimento das manifestações oftalmológicas nas neoplasias de linhagem linfóide é importante para seu pronto diagnóstico e tratamento. Além disso, existem evidências de que o envolvimento ocular associa-se a pior prognóstico (ref. 5, ref. 6, ref. 12, ref. 13). Assim, por se tratar de doença oncológica cuja taxa de cura é expressiva e acomete indivíduos com expectativa de vida elevada, o presente estudo teve por objetivo identificar a frequência de aumento de PIO e de danos oftalmológicos associados à LLA em pacientes pediátricos recém diagnosticados, e, a partir desses resultados, propor um protocolo de avaliação oftalmológica que contemple as etapas do tratamento mais sujeitas a essas complicações.

Método

Foi desenvolvido um estudo prospectivo e descritivo, realizado com crianças e adolescentes, incluídas ao receberem diagnóstico de LLA, e que foram tratados no período de 1 de julho de 2013 a 30 de Junho de 2017 no Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite

(único serviço público especializado em oncologia pediátrica do estado de Sergipe, região nordeste do Brasil). O projeto possui aprovação do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS) com o número: 13317113.0.000.5546. Foi também concedida permissão dos pais e/ou responsáveis para participação dos pacientes.

Os protocolos de tratamento de LLA utilizados foram os propostos pelo **Grupo Brasileiro para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância** proposto em 1999 e atualizado em 2009 (LLA-99 e LLA-09), e que incluem altas doses de GC (Prednisona 40-60 mg/m²/dia) por 28 dias, com mais cinco dias de doses decrescentes até a retirada completa. Depois, na fase de consolidação, Dexametasona 6 mg/m²/dia em três cursos de sete dias, resultando em pelo menos 52 dias de uso GC durante todo o tratamento, totalizando aproximadamente: prednisona 1,5 g/m² e dexametasona 120 mg/m².

Foram incluídos pacientes cujo diagnóstico de LLA foi feito por imunofenotipagem de amostra de medula óssea ou sangue periférico, e que preencheram todos os seguintes critérios: idade inferior a 19 anos, ausência de tratamento quimioterápico anterior, ausência de diagnóstico prévio compatível com glaucoma ou doença relacionada a aumento da PIO e não utilização de GC sistêmico nos seis meses que antecederam o diagnóstico. Não foram incluídos na amostra os pacientes que não permitiram a aferição da PIO.

Pacientes foram classificados ao diagnóstico em dois grupos conforme o risco de recaída: pacientes com alto risco de recaída (AR) foram os que preenchiam um dos seguintes critérios: idade igual ou maior que nove anos, contagem de leucócitos maior ou igual a 50.000 células/mm³ no momento do diagnóstico e imunofenotipagem compatível com LLA de células T. O grupo de baixo risco de recaída (BR) compreendeu aqueles não inseridos em nenhum desses critérios (ref. 14).

O exame oftalmológico incluiu aferição da PIO e identificação das manifestações oftalmológicas, e foram realizadas por um único médico oftalmologista (C.Q.M.) semanalmente durante os primeiros 28 dias e ao final dos seis primeiros meses de tratamento. A PIO foi aferida por tonometria de aplanção com aparelho tipo Perkins, após anestesia local com colírio de proparacaína a 0,5% e corante de fluoresceína (ref. 15). Foi considerada compatível com hipertensão ocular as medidas de PIO acima de 21 mmHg (ref. 16). Dentre aqueles diagnosticados com Hipertensão ocular foi usado colírio tópico de Maleato de Timolol 5% e Brizolamida (Azorga ®). Os pacientes também foram estratificados considerando aqueles que apresentaram incremento maior que quatro mmHg

na PIO, que corresponde a 20% do valor limite de 21 mmHg.

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 17.0. Variáveis categóricas foram descritas como frequência absolutas e relativas e variáveis contínuas como média e desvio padrão. O teste do Chi quadrado ou o teste exato de Fisher avaliaram as associações entre as variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis avaliou a associação entre variáveis contínuas. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Cinquenta e quatro pacientes foram incluídos. Destes, 22 (40,7%) evoluíram para o óbito durante o período do estudo, 11 deles durante a primeira semana de tratamento. A principal causa de óbito foi infecção (72,7%). A média de idade dos pacientes foi de 9,03 anos com um desvio padrão de 5,1. Trinta e um pacientes (57,4%) tinham idade inferior a nove anos e vinte e nove eram do sexo masculino (53,7%).

Dentre os protocolos utilizados, 29 pacientes (53,7%) utilizaram o protocolo LLA-99 e 25 pacientes (46,3%) o LLA-09. Trinta pacientes (55,6%) foram classificados como AR.

Onze pacientes (20,4%) apresentaram, em algum momento, hipertensão ocular. Ao estratificar-se em com ou sem aumento da PIO > 21 mmHg não se verificou associação com nenhuma das variáveis qualitativas.

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes estudados, estratificados segundo ter ou não apresentado incremento superior a 4 mmHg na PIO ao longo do período do estudo, de acordo com as variáveis clínicas estudadas. Foi observado alteração em 16 pacientes (64%) do protocolo LLA-99 e em sete (33%) do protocolo LLA-09 ($p = 0,038$). Dentre os seis pacientes que tiveram LCR infiltrado por blastos leucêmicos em algum momento durante o estudo, quatro (66,7%) apresentaram incremento superior a 4 mmHg na PIO, enquanto que nenhum dos pacientes ($p = 0,021$).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes estudados segundo ter ou não apresentado incremento superior a 4 mmHg na PIO, de acordo com variáveis clínicas.

	Total	Alterado	Normal	Valor de “p”
Sexo				

Masculino	27	15	12	0,369
Feminino	19	8	11	
Idade				
≥ 9 anos	20	10	10	1,000
< 9 anos	26	13	13	
Protocolo				
99	25	16	9	0,038
09	21	7	14	
Óbitos				
Sim	17	8	9	1,000
Não	29	15	14	
Óbitos por Infecção				
Sim	12	5	7	0,620
Não	5	3	2	
Risco				
Alto	27	14	13	0,607
Baixo	16	7	9	
LCR				
Infiltrado	6	4	2	0,021
Não Infiltrado	7	0	7	

As medidas de tendência central referentes a PIO, expostas em forma de boxplot na figura 1, evidenciaram um valor máximo no D8 (PIO=27) correspondendo também a média mais alta de 17,82.

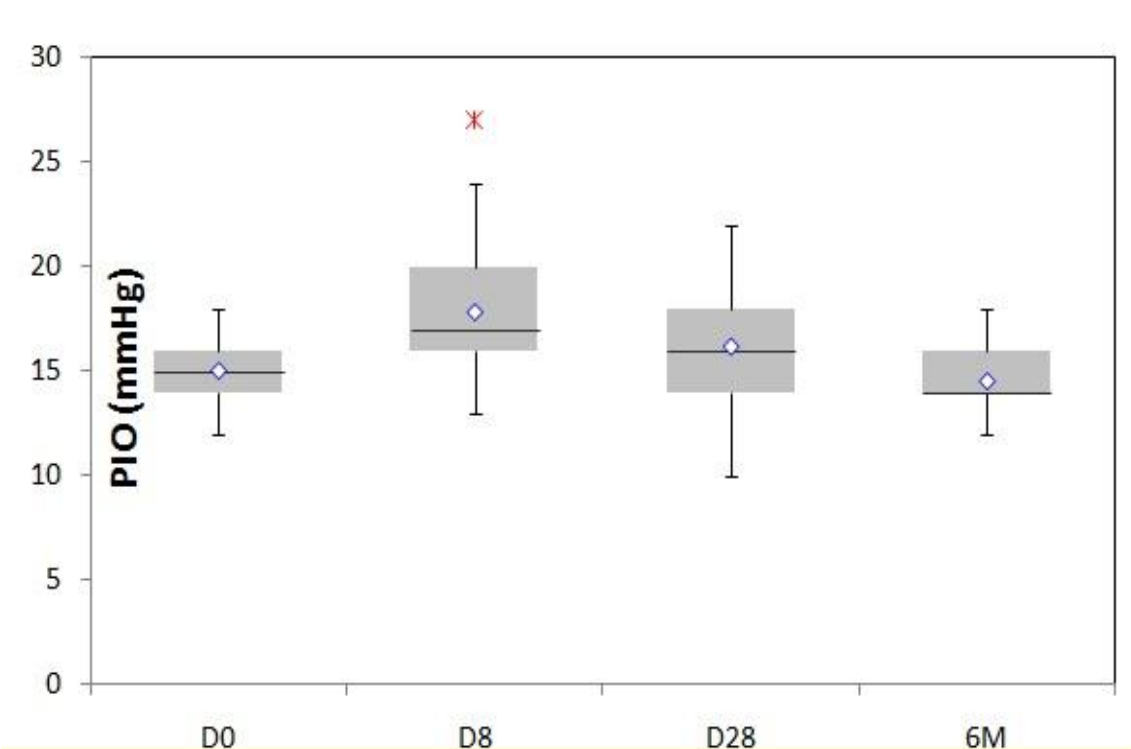


Figura 1: Boxplot relacionando as medidas de tendência central da PIO com os dias medidos.

Observou-se que 17 pacientes (31,4%) apresentaram alguma alteração oftalmológica, sendo que um (1,85%) apresentou envolvimento ocular direto isolado (infiltração leucêmica ocular) e 16 (29,6%) tiveram envolvimento ocular indireto, sendo três pacientes (5,5%) com hemorragia retiniana, 1 (1,85%) com uveíte por Herpes Zoster, 1 (1,85%) com celulite orbitária e 11 (20,37%) com hipertensão ocular.

Discussão

O presente estudo avaliou 54 pacientes pediátricos recém diagnosticados com LLA imediatamente antes do início da quimioterapia. Todos os pacientes quando avaliados no D0 obtiveram valores da PIO inferiores a 21 mmHg. Ao final da primeira semana de uso de GC

(D8), nove pacientes (18,75%) apresentaram hipertensão ocular ($p<0,001$). A diferença estatisticamente significativa entre as medidas de PIO de D0 e D8 sugere que o uso de GC repercutiu no aumento da PIO até níveis compatíveis com hipertensão ocular, quadro compatível com glaucoma cortisônico. Esse achado está de acordo com estudo anterior (ref. 11).

O presente estudo acrescenta a aferição de PIO antes do início do tratamento (D0) e aos seis meses - diferente dos estudos anteriores. Sendo esta, a única maneira de afirmar o aumento estatisticamente significativo da PIO entre D0-D8 ($p<0,0001$) e a regularização da PIO na retirada do corticóide com 6 meses (evidenciando nenhum paciente com $\text{PIO}>21\text{mmHg}$) (ref. 11, ref. 17, ref. 18).

Os resultados obtidos neste estudo divergiram de outros (ref. 7, ref. 19, ref. 20) no que se refere à principal afecção oftalmológica secundária a LLA, uma vez que hipertensão ocular foi o achado mais frequente (20,37%), enquanto que em estudos anteriores a afecção ocular mais comum foi hemorragia retiniana. Essa discrepância provavelmente se deve ao fato de os estudos anteriores não terem incluído a aferição da PIO.

Analisando-se a frequência de aumento superior a quatro mmHg na PIO em relação aos dois protocolos utilizados, observa-se que 16 pacientes (70%) que apresentaram esse aumento utilizaram o protocolo LLA-99, enquanto que sete (30%) utilizaram o protocolo LLA-09.

Um estudo conduzido na Turquia mostrou que 29 pacientes com acometimentos oftalmológicos secundários a leucemia apresentaram recaída medular. Destes, 27 pacientes apresentaram infiltração de células neoplásicas no LCR (ref. 19). Observou-se no presente estudo que o incremento da PIO em quatro mmHg associou-se significativamente com infiltração do LCR por blastos leucêmicos ($p=0,021$). Sugere-se que a identificação de incremento da PIO superior a quatro mmHg pode prever infiltração leucêmica do LCR e assim estimar a chance de recaída da LLA em sistema nervoso central. Um relato de caso descrito por Cerdà-Ibáñez e colaboradores em 2016 mostra o caso de um paciente com completa remissão da LLA apresentando células leucêmicas no vítreo como única manifestação de recaída (ref. 8). Uma possível explicação seria o conceito de que os olhos, assim como o sistema nervoso central e as gônadas, funcionam como “santuários”, pouco acessíveis aos quimioterápicos (ref. 21).

Com o declínio das taxas de mortalidade por LLA desde a década de 1990, faz-se necessário voltar a atenção para os efeitos de longo prazo da doença que afetam outros órgãos e sistemas, além do hematopoiético (ref. 22). Identificar novos fatores de risco, como aumento

da PIO e acometimento do LCR, pode otimizar o tratamento, padronizar o seguimento e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes. A avaliação oftalmológica com aferição da PIO antes do início do tratamento e repetida aos oito e 28 dias e aos seis meses pode permitir o diagnóstico precoce do aumento da PIO e de outros danos oftalmológicos nesses pacientes.

Conclusão

Os dados analisados demonstraram a possibilidade de o aumento da PIO predizer o acometimento do LCR e estimar a chance de recaída dos pacientes. O estudo, então, propõe que o exame oftalmológico com aferição da PIO em D0, D0, D28 e aos seis meses pode resultar em benefícios tanto em relação a redução de morbidade quanto a diagnóstico precoce de recaída.

Referências

1. Yeoh A, Tan D, Li C, Hori H, Tse E, Pui C. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):e508-e523.
2. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(3):150-153.
3. Young J, Ries L, Silverberg E, Horm J, Miller R. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer*. 1986;58(S2):598-602.
4. Charif M, Belmekki M, Hajji Z, Tahiri H, Amrani R, El Bakkali M et al. Manifestations ophtalmologiques des leucémies aiguës. *Journal Français D'ophtalmologie*. 2002;25(1):62-66.
5. Kincaid M, Green W. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Survey of Ophthalmology*. 1983;27(4):211-232.
6. Reddy S, Menon B. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *ActaOphthalmologicaScandinavica*. 1998;76(6):700-703.
7. Prakash A, Dhasmana R, Gupta N, Verma S. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Annals of African Medicine*. 2016;15(3):97.
8. Cerdà-Ibáñez M, Bayo-Calduch P, Manfreda-Domínguez L, Duch-Samper A. Acute vision loss as the only sign of leukemia relapse. *Retinal Cases & Brief Reports*. 2016, ahead of print.
9. Kersey J, Broadway D. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye*. 2005;20(4):407-416.
10. Razeghinejad M, Katz L. Steroid-Induced Iatrogenic Glaucoma. *Ophthalmic Research*. 2012;47(2):66-80.
11. de QueirozMendonca C, de Souza C, Martins-Filho P, Viana S, Leal B, Cipolotti R. Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. *PediatricBlood&Cancer*. 2014;61(11):2083-2085.
12. Lo Curto M, Zingone A, Acquaviva A, Bagnulo S, Calculli L, Cristiani L et al. Leukemic infiltration of the eye: Results of therapy in a retrospective multicentric study. *Medical and Pediatric Oncology*. 1989;17(2):134-139.

13. Ohkoshi K, Tsiaras W. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(11):651-655.
14. Brandalise S, Pinheiro V, Aguiar S, Matsuda E, Otubo R, Yunes J et al. Benefits of the Intermittent Use of 6-Mercaptopurine and Methotrexate in Maintenance Treatment for Low-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Randomized Trial From the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1911-1918.
15. Danias J, Gerometta R, Ge Y, Ren L, Panagis L, Mittag T et al. Gene Expression Changes in Steroid-Induced IOP Elevation in Bovine Trabecular Meshwork. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(12):8636.
16. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1612-1621.
17. Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, Yamakiri K, Kawano Y, Sakamoto T. Steroid-induced Glaucoma in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Glaucoma*. 2010;19(3):188-190.
18. Pilbeam K, Salvi S, Havani A. Corticosteroid-induced glaucoma as a complication of induction therapy in a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *ASPHO Abstracts. Pediatric Blood and Cancer*. 2012; 58:1014-1097.
19. Orhan B, Malbora B, Akça Bayar S, Avcı Z, Alioğlu B, Özbek N. Ophthalmologic Findings in Children with Leukemia: A Single-Center Study. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2016;46(2):62-67.
20. Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray P. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye*. 2004;18(7):663-672.
21. Ninane J, Taylor D, Day S. The eye as a sanctuary in acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 1980;315(8166):452-453.
22. Viana S, de Lima L, do Nascimento J, Cardoso C, Rosário A, Mendonça C et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leukemia Research*. 2015;39(10):1060-1065.